

DENTAL AND ORAL COMPOSITION

Publication number: JP3127719 (A)

Publication date: 1991-05-30

Inventor(s): DAIAN KAMINZU; FURANSHISUKUSU YOHANNESU HETSU +

Applicant(s): UNILEVER NV +

Classification:

- **international:** A61K8/00; A61K8/19; A61K8/21; A61K8/24; A61K8/27;
A61K8/36; A61K8/365; A61Q11/00; A61K8/00; A61K8/19;
A61K8/30; A61Q11/00; (IPC1-7): A61K7/16; A61K7/18

- **European:** A61K8/19; A61K8/21; A61K8/24; A61K8/27; A61Q11/00

Application number: JP19900267508 19901004

Priority number(s): GB19890022434 19891005

Abstract of JP 3127719 (A)

PURPOSE: To obtain a composition for oral cavity containing specific amount of a stannous salt and a zinc salt and having high anti-plaque effect. **CONSTITUTION:** This composition is obtained by adding a mixture of a stannous salt in an amount of 0.01-10wt.% based on total amount of the composition with a zinc salt (preferably zinc citrate trihydrate) in an amount of 0.05-5wt.%, especially 0.1-3wt.% expressed in terms of zinc ion. The stannous salt is preferably compounded in an amount of 0.02-5wt.% in the case of a salt having high solubility such as tin (II) fluoride and in an amount of 0.1-5wt.% in the case of a salt having low solubility such as tin (II) pyrophosphate.

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-127719

⑬ Int. Cl.⁵
A 61 K 7/16
7/18

識別記号
内整理番号
7252-4C
7252-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)5月30日

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全7頁)

⑮ 発明の名称 虫歯用組成物

⑯ 特願 平2-267508

⑰ 出願 平2(1990)10月4日

優先権主張 ⑯ 1989年10月5日 ⑯ イギリス(GB) ⑯ 8922434.9

⑮ 発明者 ダイアン・カミンズ イギリス国、ウイラル・エル・48・2・エイチ・エフ、ウエスト・カービー、カルディ・ロード・55
 ⑮ 発明者 フランシスクス・ヨハ イギリス国、チエシャー・エル・64・6・キュー・キユ
 ンネス・ヘソリット・フ 一、サウス・ウイラル、ネストン、パークゲイト・ロー
 アン・デル・アウデラ ド・104 “キンフォーンズ”

⑯ 出願人 ユニリーバー・ナーム オランダ国、ロツテルダム、バージミースターズ・ヤコブ
 ローゼ・ベンノートシ ブレーン・1
 ヤーブ

⑯ 代理人 弁理士 川口 義雄 外4名

明細書

1. 発明の名称

虫歯用組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 口内で使用し得る歯質中に、組成物全体の0.01~10重量%の第一スズ塩と(亜鉛イオンとして計算して)0.05~5重量%の亜鉛塩との混合物からなる抗歯垢活性システムを含む抗歯垢効果の大きい虫歯用組成物。

(2) 抗歯垢活性システムが0.02~5重量%の高溶度第一スズ塩を含む請求項1に記載の組成物。

(3) 第一スズ塩がフッ化第一スズである請求項1又は2に記載の組成物。

(4) 抗歯垢活性システムが0.1~5重量%の低溶度第一スズ塩を含む請求項1に記載の組成物。

(5) 第一スズ塩がピロリン酸第一スズである請求項1又は4に記載の組成物。

(6) 抗歯垢活性システムがフッ化第一スズとビ

ロリン酸第一スズとの混合物を含む請求項1、3又は5のいずれか一項に記載の組成物。

(7) 抗歯垢活性システムが(亜鉛イオンとして計算して)0.1~4重量%の亜鉛塩を含む請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

(8) 亜鉛塩がクエン酸亜鉛三水和物である請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

(9) 虫歯用組成物の抗歯垢活性システムとしての第一スズ塩と亜鉛塩との混合物の使用。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗歯垢効果を有する虫歯用組成物(oral composition)、例えば歯磨き、含嗽剤、ゲル、歯肉下リンス組成物、歯磨き粉、歯磨き粉、チューリングガム、ペースト状子防歯剤、歯用ドップア、つまようじ等に係わる。

抗歯垢活性虫歯用組成物はこれまでにも多数提案されてきた。しかしながら、既存の組成物の多くは抗歯垢(anti-plaque)効果が余り高くない、十

分な抗歯垢効果を示す数少ない組成物の1つは、抗歯垢剤として亜鉛化合物を使用する組成物である。この種の組成物は例えば米国特許第4,022,880号(Vinsonら)に詳述されている。抗歯垢剤としては、亜鉛化合物以外に第一スズイオンも知られている。これは、例えば"Teeth Surface Interactions and Preventive Dentistry", IRL Press Ltd.(London)1981,33~37ページのSvatis及びRolla著"The Role of stannous pyrophosphate in the plaque-inhibiting effect of dentifrices containing stannous fluoride"に詳述されている。抗歯垢組成物の分野では多数の製品が開発されているにも拘わらず、抗歯垢作用と口腔内で発生し得る望ましくない反応との間のバランスが的確な更に優れた歯垢除去製品の開発が要求されている。

本発明者は、第一スズ化合物を亜鉛化合物と組合せて使用すると抗歯垢効果が増大することを

発見した。そこで本発明は、第一スズ化合物と亜鉛化合物との混合物を抗歯垢活性システムとして含む抗歯垢効果のより高い歯口用組成物を提供する。

本発明で使用するに適した第一スズ化合物は、無機又は有機対イオンを含む任意の第一スズ化合物である。この化合物は溶解度の高い第一スズ塩又は溶解度の低い第一スズ塩であり得る。溶解度の高い第一スズ塩は、例えばフッ化第一スズ、塩化第一スズ、フッ化堿化第一スズ、酢酸第一スズ、フッ化第一スズナトリウム、フッ化第一スズカリウム、ヘキサフルオロジルコニウム酸第一スズ、硫酸第一スズ、酒石酸第一スズ、グルコン酸第一スズ、クエン酸モノ第一スズニナトリウム等である。これらの高溶解度第一スズ塩のなかで好ましいのはフッ化第一スズである。

溶解度の低い第一スズ塩は、例えばビロリン酸第一スズ、メタリン酸第一スズ、シュウ酸第一ス

-3-

ズ、リン酸第一スズ、クエン酸ジ第一スズ等である。好ましい低溶解度第一スズ塩はビロリン酸第一スズである。種々の高溶解度第一スズ塩の混合物、種々の低溶解度第一スズ塩の混合物、並びに高溶解度第一スズ塩と低溶解度第一スズ塩との混合物を使用してもよい。好ましい混合物はフッ化第一スズとビロリン酸第一スズとの混合物である。

高溶解度第一スズは本発明で使用はできるが、貯蔵安定性が低い傾向がある。第一スズイオンは水溶液に溶解するとその中の不活性スズ化合物に変換され易く、その結果十分な抗歯垢活性が得られなくなる。従って、溶解度の高い第一スズ塩を使用する場合には、歯口用組成物を貯蔵する間の活性溶解第一スズイオン量を減少させるか、又は別の方法で第一スズイオンを安定にする配慮が必要となる。

溶解度の低い第一スズ塩を使用する場合には、

融化第一スズもしくは融化第一スズ水和物のような沈殿物を発生することなく十分な量の活性溶解第一スズイオンが組成物中に存在するように配慮する必要がある。そのための方法の1つは、例えばビロリン酸第一スズのような第一スズ塩を少量のアルカリ金属ビロリン酸塩、アルカリ金属クエン酸塩又はフッ化物源で可溶化することからなる。

歯口用組成物中の第一スズ塩の含量は通常、抗歯垢作用をもたらす効果的な量の活性溶解第一スズ塩が組成物中に存在するように決定される。この含量は、高溶解度第一スズ塩の場合には、通常歯口用組成物の0.01~10重量%、好ましくは0.02~5重量%、特に好ましくは0.1~3重量%であり、低溶解度第一スズ塩の場合には通常0.05~10重量%、好ましくは0.1~5重量%、特に好ましくは0.1~3重量%である。

本発明で使用するに適した亜鉛化合物は、無機又は有機対イオンを含む任意の高溶解度又は低

-6-

-5-

溶解度亞鉛化合物である。この種の亞鉛塩の具体的な例は米国特許第4,022,880号(Vinsonら)に列挙されている。本明細書はこの米国特許を参考として包含する。好ましい亞鉛塩はクエン酸亞鉛三水和物である。本発明で使用する亞鉛塩の量は通常、歯口用組成物の0.05~5重量% (亚鉛イオンとして計算)、好ましくは0.1~4重量%、特に好ましくは0.1~3重量%である。

本発明の歯口用組成物は、組成物の最終形態、即ち歯磨き、含嗽剤、ゲル等に応じて、一般的な添加成分を一般的な量で含む口内使用に適した媒質を含み得る。例えば、歯磨きを製造する場合には、本発明の組成物は通常研磨性洗浄剤を3~75重量%の量で含む。適当な研磨性洗浄剤は粉砕もしくは未粉砕粒状アルミニウム、シリカセロゲル、ヒドロゲル、エーロゲル及び粒状沈降シリカ；ビロリン酸カルシウム、不溶性メタリリン酸ナトリウム；炭酸カルシウム；オルトリン酸ニカルシウム；

-7-

のが普通である。

本発明の組成物は任意に用いられる他の種々の成分、例えば香料、糖漿ナトリウムのような甘味料、二酸化チタンもしくは酸化亜鉛のような白化剤、保存剤、ビタミンC及びEのようなビタミン、他の抗歯垢剤例えば鋼塩、サンギナリシン、アラントイン、 α -アミノ安息香酸誘導体、ヘキセチジン、クロルヘキシジン、3-(4-アプロビルヘアブチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、トリクロサン(Triclofon)(2',4,4'-トリクロロ-2-ヒドロキシフェニルエーテル)のような抗歯剤、ジ-及び/又はテトラ-アルカリ金属ビロリン酸塩のような抗結石剤、pH調整剤、着色剤、抗齲食剤例えばカゼイン、カゼインダイジエスト(casein digest)、トリメタリリン酸ナトリウム、フッ化ナトリウム及びフルオロリン酸ナトリウム、シリコーンポリマーのような染色防止化合物、置換シリルアミニドのような抗炎症剤、植物エキス、敏感な歯

歯状水酸化リン灰石等である。

歯磨きはまた、水及び保湿剤を含む液相を10~99重量%含み得る。典型的な保湿剤はグリセロール、ソルビトール、ポリエチレンゴリコール、ポリプロピレンゴリコール、プロピレンゴリコール、水素化部分加水分解多糖、等である。

歯磨きの場合は更に、結合剤又は増粘剤、例えばナトリウムカルボキシルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、キサンタンゴム、アイランドコケ、トラガカントゴム、微粉砂シリカ及びヘクトライトも0.5~10重量%含み得る。歯磨きの一般的成分としてはその他に、石鹼のような有機界面活性剤、陰イオン系、非イオン系、陽イオン系、両性及び/又は反性イオン系合成洗浄作用界面活性剤があり、その含量は0.2~5重量%である。

本発明の組成物は、含嗽剤の場合にはアルコール、可溶化剤を含み、ゲルの場合には増粘剤を含

-8-

ための減感剤例えば硝酸カリウム及びクエン酸カリウム、ポリビニルメチルエーテル-無水マレイ酸コポリマーのようなポリマー等も含み得る。

本発明の組成物は、より優れた抗歯垢効果を有するだけでなく、歯肉炎防止効果及び抗結石効果も有する。第一スズ塩及び亞鉛塩の混合物は歯肉炎の薬の製造にも使用し得る。この混合物は口内細菌叢に対する抗菌作用が大きい。第一スズ塩及び亞鉛塩は歯口用組成物の同一相で使用し得、又は各々が別の相に存在するように、例えば一方がいわゆるストライプ状練り歯磨きのストライプ相に含まれ且つ他方がそのストライプ練り歯磨きの主相に含まれるようにし得る。組成物中にフッ化物源も存在する場合には、このフッ化物源が第一スズ塩含有相から分離した相の中に存在するようにし得る。

本発明の歯口用組成物は任意の所望のpH値を有するように配合し得る。好ましくは、組成物のpH

-9-

-135-

-10-

が3.5~5.5になるように配合する。

以下に実施例を挙げて本発明をより詳細に説明する。

実施例1

歯の表面の歯垢の増加を抑制する上での本発明の歯磨き組成物の効果を、下記の標準的歯垢増加測定方法に従って測定した。この歯垢増加測定方法は、J.Clin.Periodontol.,1974,1,166-174に記載のHarropの方法である。この方法は、歯肉縁に隣接する歯の表面の歯垢量を評価するものであり、下記の手順で実施される。

各被験者は午後遅くに、活性剤を含まない(後述の組成)単なる練り歯磨きで、歯垢をできるだけ多く除去するように任意の時間にわたって歯を磨く。その後に、所与の被検練り歯磨きを1.5g用いて1分間磨く。口を水で洗いで残留練り歯磨きを除去し、柔らかいラクダの毛のブラシを用いて歯にエリスロシン(Erythrosin)水溶液(0.5

%/w)を塗布することにより歯磨き垢を検出する。過剰染料を水で洗ぎ落とし、16個の歯(四分の一区毎に3~6)の各々について歯垢量を評価し記録する。記録された歯垢量をP₀と名付ける。

各被験者は、その後18時間は口腔衛生処理を行わず、18時間が経過したら水で口を洗いで食食物及び粘膜唾液を除去する。次いで、前記方法で歯垢を評価し記録する(P₁)。各歯について記録したP₁ - P₀の値を平均して被験者当たりのP₁ - P₀値を算出する。この試験で得られる全被験者の値の平均が歯垢増加値である。少なくとも12人の被験者のバキルを使用する。活性成分を含まない練り歯磨きを用いた場合の歯垢増加値は通常22~26である。次いで、各試験処理毎に歯垢増加抑制剤作用(plaque growth inhibition=PGI)を計算する。これは、無作用ブラシーポと比較した抑制率(%)、即ち

$$PGI = \frac{PG_{01} - PG_r}{PG_{01}} \times 100\%$$

で表される。

-11-

前記の活性成分を含まないただの練り歯磨きの組成は下記の通りである。

成分	%
アルミナ三水和物	50.00
グリセリン	27.00
ヒドロキシエチルセルロース	0.95
二酸化チタン	0.50
水	100の残り

下記の組成物のPGIを前記試験プロトコールに従って評価した。

-12-

-13-

組成物	A	B	C	D	E	F
成分(重量%)						
シリカセログル	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
シリカエーログル	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
ソルビトール(70%)	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0
ポリエチレングリコール(MW1500)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
キサンタンゴム	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
サッカリン	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23
安息香酸	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
二酸化チタン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
香料	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
フッ化ナトリウム	-	-	-	0.33	-	0.33
フルオロリン酸一ナトリウム	1.1	1.1	1.1	-	1.1	-
ピロリン酸第一スズ	1.0	2.0	-	1.0	1.0	1.0
クエン酸亜鉛三水和物	-	-	0.5	-	0.5	0.5
水	-----	-----	-----	残り100まで	-----	-----
PGI値	26	16	14/9	0	-	-
	25	-	-	-	32	34
	24	-	30	-	50;37;41	-
	26	-	-	0	42;38	-

-14-

実施例2

下記の組成物の表面增加抑制作用を実施例1の方法で調べた。

組成物 成分(重量%)	G	H	J
アルミナ	54.25	54.75	55.25
ソルビトール(70%)	27	27	27
キサンタンゴム	0.88	0.88	0.88
二酸化チタン	0.5	0.5	0.5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5
サッカリン	0.23	0.23	0.23
安息香酸	0.19	0.19	0.19
香料	1.0	1.0	1.0
ピロリン酸第一スズ	-	1.0	1.0
フルオロリン酸一ナトリウム	1.1	1.1	1.1
クエン酸亜鉛三水和物	-	-	0.5
水	-----	残り100まで	-----
PGI値(平均)	0	23	33

この実施例でも、本発明の組成物(J)は比較相

成物(G、H)より優れた抗食塩作用を示した。

実施例3

下記の組成物を調製し、実施例1の方法で夫々のPGI値を測定した。

組成物 成分(重量%)	K	L
シリカセログル	10.50	10.50
シリカエーログル	10.00	10.00
ソルビトール(70%)	67.87	67.95
ポリエチレングリコール(MW1500)	5.0	5.0
エタノール	1.8	1.8
ラウリル硫酸ナトリウム	1.47	1.47
香料	0.77	0.77
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.3	0.3
ナトリウムサッカリン	0.3	0.3
着色剤	0.15	0.15
安息香酸ナトリウム	0.08	0.08

歯磨増強剤	0.4	0.4
水酸化ナトリウム(50%溶液)	0.25	-
フッ化第一スズ	0.46	-
クエン酸亜鉛三水和物	0.50	0.50
ピロリン酸第一スズ	-	1.00
フッ化ナトリウム	-	0.25
水	- 繰り100まで	-
PGI値(平均)	30	32

実験例4

"The effect of dentifrice containing zinc citrate and Triclosan in developing gingivitis", Journal of Periodontal Research 24 (1989), 75ページに記載のC.A.Saxtonの方法に従い、3つの組成物の歯垢及び歯肉炎の低下を2つの21日間実験的歯肉炎検査で調べた。検査Iで調べた組成物は組成物E及びCであり、検査IIでは組成物Eと下記の組成物Mとを調べた。

組成物M	重量%
シリカキセログル	10.00
シリカエーログル	8.50
ソルビトール(70%)	45.00
ポリエチレンジリコール(MH1500)	5.00
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
二酸化チタン	1.0
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.9
サッカリン	0.2
香料	1.0
フルオリン酸ナトリウム	0.80
クエン酸亜鉛三水和物	0.50
ピロリン酸第一スズ	1.00
トリクロサン(Triclosan)	0.50
水	100までの残り

これらの検査の結果は下記の通りであった。

-17-

-18-

組成物	歯垢減少		歯肉炎軽減	
	検査I	検査II	検査I	検査II
C	9%	-	19%	-
E	19%	27%	43%	47%
M	-	39%	-	62%

(符号「-」は検査しなかったことを意味する)

これらのデータから明らかのように、本発明の組成物は抗歯垢効果及び抗歯肉炎効果が他の組成物より遥かに優れている。

実験例5

繰り歯磨き組成物N、O及びPの相対的抗歯垢活性を、48時間歯垢スクリーニングモデルを用いて評価した。組成物Nは実施例3の組成物と類似のものであるが、クエン酸亜鉛を含まない。組成物Oは組成物Kと同じであり、組成物Pは実施例3の組成物Jと同様であるが0.25%のフッ化ナトリウムの代わりに0.46%のフッ化第一スズを含む。検査は、検査項目にもパネリストにも製品のアイデ

ンティティを知らせないダブルブラインド法を行った。パネリストには、検査に参加するための所定の基準を満たすという要件を課した。

パネリストの口内全体にわたって歯肉上滑掃と歯石除去を行った。その後パネリストに、次の48時間は指定された被検製品以外の歯口衛生手段を使用しないように指示した。処理は、朝(監視下)と晩の一日2回で2日間行った。翌日、パネリストに検出液を使用してもらい、DMP(Digital Mesial plaque index)歯垢評価システムを用いてRanford歯の歯垢を調べた。

処理は次のように準備した。即ち、パネリストが各処理毎に25%繰り歯磨きスラリーを15ml使用するようにし、処理スラリーは毎日新しく調整した。得られた結果は下記の通りである。

-19-

-138-

-20-

組成物	アラシーボ(水)と比較した 曲屈増加抑制率(%)
N	24.3
O	40.6
P	55.6

出発点人 ユニリーバー・ジャパン
 代代理人 井端士用 口義雄
 代理法人 介護士 中村至
 代代理人 有理士 船山武
 代代理人 有理士 佐藤淳美
 代代理人 有理士 坂井淳